Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA

В.И. Мазуров[1,2], Е.Г. Зоткин[3], И.З. Гайдукова[1,2], Е.П. Иливанова[4], Т.В. Кропотина[5], Т.В. Плаксина[6], О.Б. Несмеянова[7], Н.Ф. Сорока[8], Е.А. Кундер[9], Е.А. Докукина[10], Ю.Н. Линькова[10], Н.А. Кравцова[10], П.С. Пухтинская[10], А.В. Еремеева[10], А.В. Зинкина-Орихан[10], А.А. Луцкий[10]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
[2]СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
[3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[4]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» 194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45-49
[5]БУЗОО «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3
[6]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» 603126, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190
[7]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70

Левилимаб (ЛВЛ) – моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-6 (ИЛ6Р). В статье приведены данные, полученные в ходе 56 недель исследования II фазы AURORA.
Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и иммуногенность ЛВЛ у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), резистентных к метотрексату (МТ).
Материал и методы. Пациенты с активным РА рандомизированы в соотношении 1:1:1 в две группы – ЛВЛ или плацебо (n=105). ЛВЛ вводился подкожно в дозе 162 мг 1 раз в неделю (1 р./нед.) или 1 раз в 2 недели (1 р./2 нед.). Все пациенты получали МТ. После оценки основного показателя эффективности – 20%-го улучшения по критериям ACR (ACR20) на неделе 12 – пациенты группы плацебо начинали получать ЛВЛ 1 р./2 нед. Общая продолжительность наблюдения составила 56 недель. Для оценки безопасности в каждой группе определяли частоту, профиль, степень и серьёзность нежелательных явлений и нежелательных реакций. Иммуногенность ЛВЛ определяли по доле пациентов с выявленными связывающими и нейтрализующими антителами к препарату.
Результаты. ЛВЛ в обоих режимах превосходил плацебо. На неделе 12 частота достижения ACR20 составила 77,1% (ЛВЛ 1 р./нед.), 57,1% (ЛВЛ 1 р./2 нед.), 17,1% (плацебо) с 95% доверительными интервалами для разницы эффекта между группами ЛВЛ и плацебо [37,53; 82,54] (p<0,0001) и [19,08; 68,42] (p=0,003) соответственно. Клинический ответ, более выраженный в группе ЛВЛ 1 р./нед., сохранялся до недели 52, с увеличением долей пациентов, достигших ACR50/70, низкой активности и ремиссии РА. Наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией, были лабораторные отклонения (преимущественно 1–2-й степени тяжести), такие как нейтропения, повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы,
гиперхолестеринемия и повышение уровня триглицеридов. Антитела против ЛВЛ не были выявлены.
Заключение. У МТ-резистентных пациентов с активным РА эффективность обоих режимов ЛВЛ в дозе 162 мг в комбинации с МТ статистически значимо превосходит таковую при монотерапии МТ. Для режима ЛВЛ 1 р./нед. отмечена наибольшая эффективность. ЛВЛ продемонстрировал хорошую переносимость и низкую иммуногенность. Профиль безопасности ЛВЛ характерен для ингибиторов ИЛ-6Р.
Ключевые слова: левилимаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ6, ревматоидный артрит
Для цитирования: Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, Несмеянова ОБ, Сорока НФ, Кундер ЕА, Докукина ЕА, Линькова ЮН, Кравцова НА, Пухтинская ПС, Еремеева АВ, Зинкина-Орихан АВ, Луцкий АА. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141–151.

EFFICACY AND SAFETY OF LEVILIMAB IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF PHASE II AURORA STUDY

Vadim I. Mazurov[1,2], Evgenii G. Zotkin[3], Inna Z. Gaydukova[1,2], Elena P. Ilivanova[4], Tatiana V. Kropotina[5], Tatiana V. Plaksina[6], Olga B. Nesmeyanova[7], Nikolay F. Soroka[8], Elena A. Kunder[9], Ekaterina A. Dokukina[10], Yulia N. Linkova, Nadezhda A. Kravtsova[10], Polina S. Pukhtinskaya[10], Anna V. Eremeeva[10], Arina V. Zinkina-Orikhan[10], Anton A. Lutckii[10]

Levilimab (LVL) is a monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor (IL6R). The article presents data obtained during 56 weeks of the AURORA phase II study.
Objective: to evaluate the efficacy safety and immunogenicity of LVL in methotrexate (MTX) resistant patients with active rheumatoid arthritis (RA).
Materials and methods. 105 patients with active RA were randomized in a 1:1:1 ratio into two LVL or placebo groups. LVL was administered subcutaneously at a dose of 162 mg every week (QW) or every other week (Q2W). All patients received MTX. After evaluating the primary endpoint of 20% improvement in ACR criteria (ACR20) at week 12, patients in the placebo group were switched to LVL Q2W. The study duration was 56 weeks. The frequency, profile, degree and severity of adverse events were determined in each group for safety assessment. The immunogenicity of LVL was determined by the proportion of patients with identified binding and neutralizing antidrug antibodies.
Results. LVL in both regimens was superior to placebo. At week 12, the incidence of ACR20 achievement was 77.1% (LVL QW), 57.1% (LVL Q2W), and 17.1% (placebo) with 95% confidence intervals [37.53; 82.54] (p<0.0001) and [19.08; 68.42] (p=0.003) for the effect difference between LVL and placebo groups. The clinical response, more pronounced in the LVL QW group, persisted until week 52 with an increase in the proportion of patients with ACR50/70, low activity and RA remission. The most common treatment-related adverse events were laboratory abnormalities

[8]УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220016, Республика Беларусь, Минск, просп. Дзержинского, 83
[9]УЗ «1-я городская клиническая больница»
220013, Республика Беларусь, Минск, просп. Независимости, 64
[10]ЗАО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
[2]Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25
190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
[3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[4]Leningrad Regional Clinical Hospital
194291, Russian Federation, Saint Petersburg, Lunacharskogo avenue, 45-49
[5]Omsk Regional Clinical Hospital
644111, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3
[6]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital
603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
[7]Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70
[8]Belarusian State Medical University
220016, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83

(predominantly grade 1–2) such as neutropenia, elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels, hypercholesterolemia, and elevated triglyceride levels. Antidrug antibodies were not identified.
Conclusion. In MTX-resistant patients with active RA, the efficacy of both LVL regimens at a dose of 162 mg in combination with MTX was significantly superior to MT monotherapy. LVL QW lead to highest treatment response. LVL has been shown to be well tolerated and low immunogenicity. LVL safety profile is similar to IL6R inhibitors.
Key words: levilimab, monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, rheumatoid arthritis
For citation: Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, Nesmeyanova OB, Soroka NF, Kunder EA, Dokukina EA, Linkova YuN, Kravtsova NA, Pukhtinskaya PS, Eremeeva AV, Zinkina-Orikhan AV, Lutckii AA. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141–151 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В 2017 г. общее число случаев РА в мире составило порядка 20 млн, включая 1,2 млн новых случаев, 2,6 млн больных с развившейся нетрудоспособностью и более 47 тыс. смертельных исходов [3]. Несмотря на то, что к настоящему моменту для лечения РА зарегистрирован целый ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и рецепторов ИЛ-6, антитела к CD20 и ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов, доля пациентов, достигающих ремиссии РА, не превышает 60% [4, 5, 6].

Левилимаб (ЛВЛ) – оригинальное моноклональное антитело, мишенью которого являются связанные с мембраной (мИЛ-6Р) и растворимые (рИЛ-6Р) α-рецепторы ИЛ-6, благодаря чему препарат блокирует как классический, так и транс-сигнальный путь ИЛ-6. В исследовании фазы I ЛВЛ продемонстрировал хорошую переносимость, имел благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [7].

В статье представлены результаты клинического исследования ЛВЛ фазы II у пациентов с активным РА.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности и безопасности левилимаба в двух режимах дозирования в сравнении с плацебо у пациентов с активным ревматоидным артритом и недостаточным ответом на метотрексат.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II AURORA (ClinicalTrials.gov NCT03455842) проведено в 19 клинических центрах в Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Исследование было одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Комитетом по лекарственным средствам Министерства здравоохранения РБ и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все включенные пациенты до проведения любых процедур исследования подписали форму информированного согласия (ИС).

Исследование включало период скрининга длительностью до 6 недель, основной период продолжительностью 12 недель, 40-недельный открытый период и 4-недельное наблюдение с оценкой безопасности. Общая продолжительность лечения составила 52 недели, общая продолжительность наблюдения – 56 недель.

В исследование включали пациентов от 18 до 80 лет с диагнозом активного РА, установленным согласно критериям ACR (American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов) 2010 г. не менее чем за 6 месяцев до даты подписания ИС; все пациенты получали метотрексат (МТ) не менее 3 месяцев и не менее 1 месяца – в стабильной дозе [8]. Во время скрининга пациенты получали метотрексат, предоставляемый спонсором, в течение 4–6 недель, после чего при сохранении активности РА пациенты могли быть рандомизированы в исследование. В исследование не включали пациентов, получавших лефлуномид, преднизолон или его эквивалент в дозе более 10 мг в сутки, ГИБП и ингибиторы Янус-киназ.

Пациентов стратифицировали по возрасту, наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), активности РА, дозе МТ и применению ГИБП в анамнезе и рандомизировали с использованием централизованной компьютерной системы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: ЛВЛ подкожно 162 мг 1 раз в неделю (группа ЛВЛ 1 р./нед.), или ЛВЛ подкожно 162 мг 1 раз в 2 недели (группа ЛВЛ 1 р./2 нед.), или плацебо (группа плацебо). После оценки первичного показателя эффективности на неделе 12 пациенты групп ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. продолжили получать ЛВЛ открыто в тех же режимах, субъекты группы плацебо

были переведены на ЛВЛ 1 р./2 нед. (группа плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) (рис. 1).

Параметры оценки. В ходе исследования оценивалась эффективность на протяжении 52 недель, безопасность – в течение 56 недель, иммуногенность – на 12-й, 24-й и 52-й неделях, а также параметры фармакокинетики и фармакодинамики.

Параметры эффективности

Первичным показателем эффективности было относительное число пациентов, достигших ответа ACR20 на неделе 12 (20% улучшение по критериям ACR [9]. Вторичными показателями эффективности были следующие параметры:

– относительное число пациентов, достигших ACR50 и ACR70 (50% и 70% улучшение по критериям ACR);

– изменение индексов активности заболевания DAS28-СРБ (Disease Activity Score с учетом уровня С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и индекса HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, оценка функционального индекса жизнедеятельности и качества жизни) [10];

– относительное число пациентов, достигших низкой активности и ремиссии РА по критериям ACR/EULAR 2011 [11];

– изменение модифицированного общего счета Шарпа (mTSS, modified Total Sharp Score [12]) от исходного уровня, относительное число пациентов с рентгенологическими признаками прогрессирования деструкции суставов.

Параметры безопасности включали мониторинг основных показателей жизнедеятельности, физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, тест высвобождения гамма-интерферона (IGRA) с антигеном *M. tuberculosis*, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки. Проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ) и связанных с терапией. Согласно ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательной реакцией (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии. Популяция для анализа безопасности включала всех рандомизированных пациентов.

Оценка фармакокинетики и фармакодинамики включала количественное определение общего (свободного и связанного) ЛВЛ, ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6Р).

Анализ иммуногенности заключался в определении доли пациентов с выявленными связывающими и/или нейтрализующими антителами к ЛВЛ на неделях 12, 24 и 52.

Статистический анализ

Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (AS Institute Inc., Cary, NC, США).

Эффективность оценивали в популяции всех рандомизированных пациентов (популяция ITT, intention-to-treat) и в популяции пациентов, завершивших 12 недель исследования в соответствии с протоколом (популяция PP, per protocol) (рис. 2). Превосходство ЛВЛ над плацебо определяли путем сравнения нижней границы двухстороннего 95% доверительного интервала (95% ДИ) для разницы в доле пациентов, достигших ответа ACR20 на неделе 12, с границей превосходства σ=0. Поправки на множественность не использовались. Отсутствующие данные обрабатывались методом «non-responders imputation».

Данные по безопасности представлены в виде описательной статистики. НЯ обобщали с помощью терминов международного стандарта кодирования информации

[9]Healthcare Institution Municipal Clinical Hospital No 1, Minsk, Republic of Belarus
220013, Republic of Belarus, Minsk, Nezavisimosti avenue, 64
[10]JSC BIOCAD
198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 34A

Контакты: Луцкий Антон Александрович, **lutskii@biocad.ru**

Contacts: Anton Lutckii, **lutskii@biocad.ru**

Поступила 23.04.2021
Принята 10.04.2021

Рис. 1. *План исследования: ЛВЛ – левилимаб; R – рандомизация; 1 р./нед.– 1 раз в неделю; 1 р./2 нед.– 1 раз в 2 недели; п/к – подкожно*

по безопасности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) в соответствии с CTCAE v. 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В скрининг были включены 144 пациента, 105 из которых (популяция ITT) были рандомизированы в группы ЛВЛ 1 р./нед. (*n*=35), ЛВЛ 1 р./2 нед. (*n*=35) и плацебо (*n*=35) (рис. 2).

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим данным, исходным характеристикам заболевания и сопутствующей патологии (табл. 1). Медиана длительности заболевания РА составила 4 года. Все пациенты получали МТ в стабильной дозе с медианой 15 мг/нед., 20,1% пациентов ранее получали терапию ГИБП.

Оценка эффективности

Первичный показатель эффективности. К 12-й неделе в популяции ITT, в группах ЛВЛ 1 р./нед., ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо, ответ ACR20 был достигнут у 77,1, 57,1 и 17,1% пациентов соответственно (рис. 3А). Разница между эффектом ЛВЛ 1 р./нед. и плацебо составила 60% [95% ДИ: 38,45; 81,55] (p<0,0001), а между ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо – 43,7% [95% ДИ: 16,53; 63,47] (p = 0,003). С учетом опубликованных данных по другим зарегистрированным ингибиторам ИЛ-6Р [13, 14], разница эффектов лечения, равная 60% и 43,7%, была расценена клинически значимой. Анализ, проведённый в популяции PP, дал аналогичный результат. Таким образом, было установлено, что у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ эффективность обоих режимов дозирования ЛВЛ в комбинации с МТ превосходили таковую при монотерапии МТ.

Вторичные показатели эффективности оценивали в популяции ITT. На неделе 12 в группах ЛВЛ наблюдали значимо более выраженный ответ по всем переменным эффективности по сравнению с группой плацебо. Увеличение числа пациентов, достигших ACR20, наблюдалось вплоть до недели 24, на которой их относительное число составило 91,43 и 77,14% в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. Достигнутый ответ стабильно сохранялся до окончания наблюдения. При этом в период с недели 24 и вплоть до недели 54 наблюдался рост числа пациентов, достигших ACR50/70

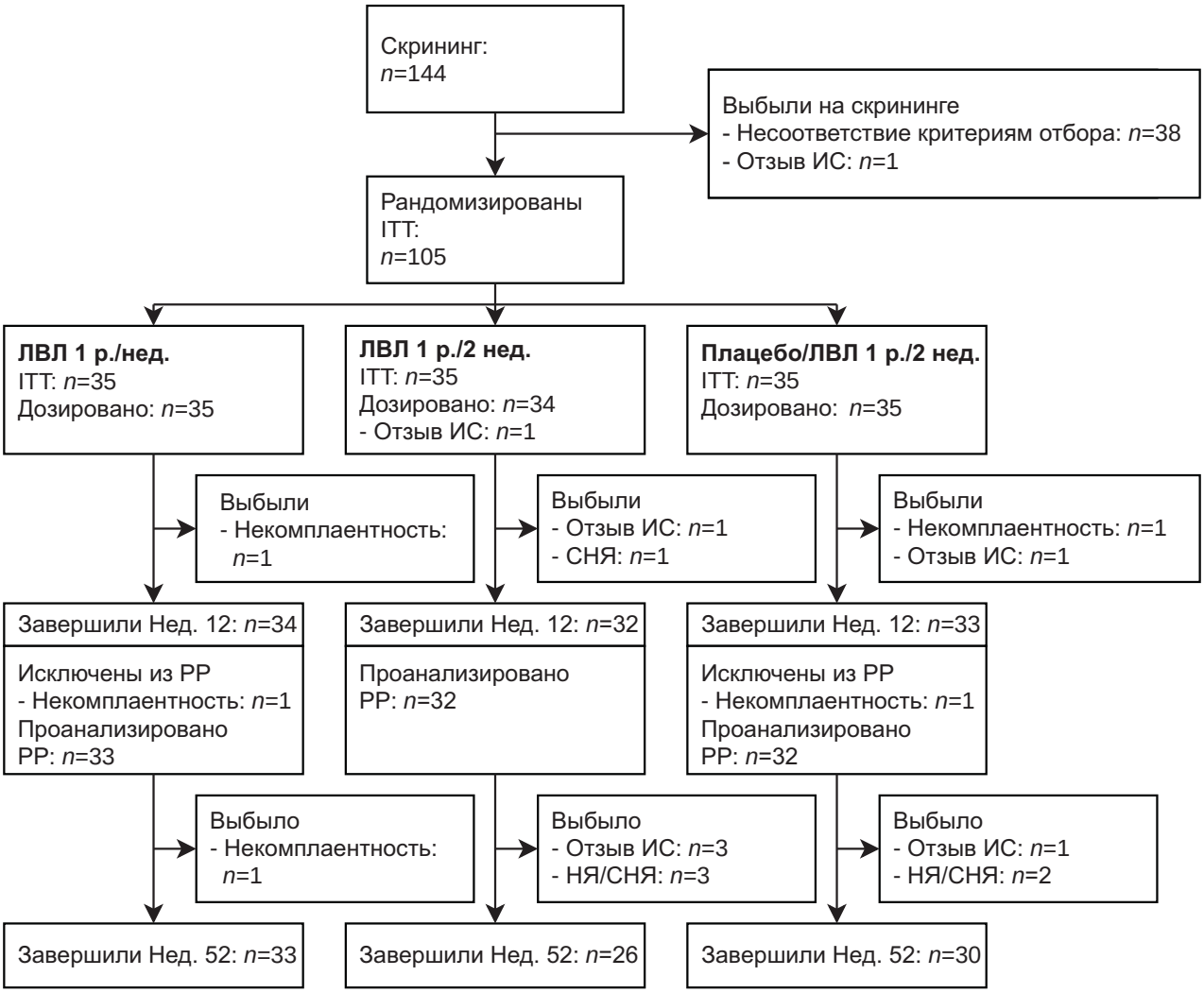

Рис. 2. *Распределение пациентов по группам лечения: ЛВЛ – левилимаб; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; ITT (intention-to-treat) – популяция всех рандомизированных пациентов; PP (per protocol) – популяция пациентов, завершивших 12 недель исследования в соответствии с протоколом*

Таблица 1. *Исходные характеристики пациентов*

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед. (*n*=35)	ЛВЛ 1 р./2 нед. (*n*=35)	Плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. (*n*=35)
Женский пол, *n* (%)	25 (71,4)	29 (82,9)	33 (94,3)
Возраст, годы	55 [42; 59]	54 [41; 58]	49 [41; 58]
ИМТ, кг/м^2	25 [22; 30]	25 [22; 28]	25 [21; 29]
Продолжительность РА, годы	5 [2; 9]	3 [2; 7]	5 [2; 8]
Доза МТ, мг	15 [15; 20]	15 [15; 17,5]	15 [15; 15]
Предшествующее применение ГИБП, *n* (%)	7 (20)	5 (14,3)	9 (25,7)
Положительный АЦЦП, *n* (%)	30 (85,7)	32 (97,4)	29 (82,9)
СОЭ, мм/ч	33,5 [21,3; 46,8]	44 [27,5; 58]	44 [27,5; 58]
СРБ, мг/л	17,2 [11,3; 36,6]	33,9 [19,5; 51,2]	18,6 [12,2; 63,7]
HAQ-DI	1,63 [1,38; 1,88]	1,75 [1,44; 2,07]	1,63 [1,25; 1,815]
ЧПС (0–66)	12 [10; 17]	12 [9,5; 15]	12 [10; 14]
ЧБС (0–68)	21 [15,5; 27,5]	23 [16,5; 26]	19 [14,5; 25]
DAS28-СРБ	6,27 [5,9; 6,7]	6,37 [5,92; 6,8]	6,14 [5,73; 6,5]
CDAI	42,6 [33,8; 49,5]	41,5 [32,3; 46,2]	39,2 [31,25; 44,0]
SDAI	44,7 [38,6; 54,5]	44,4 [36,71; 50,2]	43,69 [35,66; 48,6]
Оценка боли пациентом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	74 [65,5; 85,5]	77 [66; 88]	73 [61; 91]
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	70 [59,5; 79,5]	75 [61; 82,5]	70 [58; 83]
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	75 [70,5; 82,5]	78 [66; 90]	74 [62; 89,5]
Предшествующая терапия			
Системные глюкокортикоиды, *n* (%)	20 (57,14)	14 (40,0)	15 (42,86)
Внутрисуставные глюкокортикоиды, *n* (%)	4 (11,43)	6 (17,14)	7 (20)
Предшествующее применение ГИБП, *n* (%)	7 (20)	5 (14,29)	9 (25,71)
Инфликсимаб, *n* (%)	6 (17,14)	5 (14,29)	8 (22,86)
Абатацепт, *n* (%)	1 (2,86)	0	0
Этанерцепт, *n* (%)	0	0	1 (2,86)
Предшествующее применение БПВП, *n* (%)	7 (20)	9 (25,71)	8 (22,86)
Сульфасалазин, *n* (%)	4 (11,43)	9 (25,71)	6 (17,14)
Пеницилламин, *n* (%)	1 (2,86)	0	0
Лефлуномид, *n* (%)	3 (8,57)	3 (8,57)	4 (11,43)
Хлорохин/гидроксихлорохин, *n* (%)	3 (8,57)	0	1 (2,86)
НПВП, *n* (%)	27 (77,14)	28 (80)	27 (77,14)

Примечание: *представлены медианы [Q1; Q3], если не указано иного; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; ЛВЛ – левилимаб; ИМТ – индекс массы тела; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; DAS28-СРБ – индекс активности заболевания по 28 суставам с использованием С-реактивного белка; CDAI – индекс клинической активности заболевания; SDAI – простой индекс активности заболевания; ВАШ – визуальная аналоговая шкала*

(рис. 3А–В). На неделе 12 между обеими группами ЛВЛ и группой плацебо были установлены статистически значимые различия в значениях индекса CDAI, который не включает значения уровня СРБ, чувствительного к терапии ИЛ-6Р. Среднее изменение CDAI от исходного уровня составило –26,49, –20,85 и –5,6 в группах ЛВЛ 1 р./нед., ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. В группах ЛВЛ на протяжение исследования у 88,6% пациентов выявлено клинически значимое улучшение индекса HAQ-DI (⩾0,3 по сравнению с исходным уровнем).

В открытом периоде исследования эффективность ЛВЛ, вводимого 1 раз в неделю, превзошла эффективность ЛВЛ, вводимого 1 раз в 2 недели (рис. 3 Г–З), со статистической значимостью различий p=0,02 и p=0,03 для достижения низкой активности соответственно по индексу DAS28-CRP на неделе 12 и по ответу ACR20 на неделе 52. По остальным параметрам и временны́м точкам выявленные различия носят количественный характер.

Оценка рентгенологического прогрессирования деструкции суставов проводилась на неделе 52. Определялось изменение показателя mTSS от исходного уровня (табл. 2). Выявлены статистически значимые различия между группами ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. (p=0,049).

Оценка фармакокинетики и фармакодинамики

Ранее в ходе клинического исследования I фазы была определена дозозависимая нелинейная фармакокинетика (ФК) ЛВЛ, типичная для ингибиторов ИЛ-6Р [7]. В данном исследовании показатель сывороточной концентрации ЛВЛ перед следующим введением (C_{trough}) был дозозависимым и демонстрировал более высокие значения в группе ЛВЛ 1 р./нед., чем в ЛВЛ 1 р./2 нед., во всех исследуемых временных точках (рис. 4А). На неделе 12 средние и медианы концентраций общего (свободного и связанного) ЛВЛ составляли 170,5 и 173,3 мкг/мл в группе ЛВЛ 1 р./нед.; 45,1 и 38,3 мкг/мл – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед.

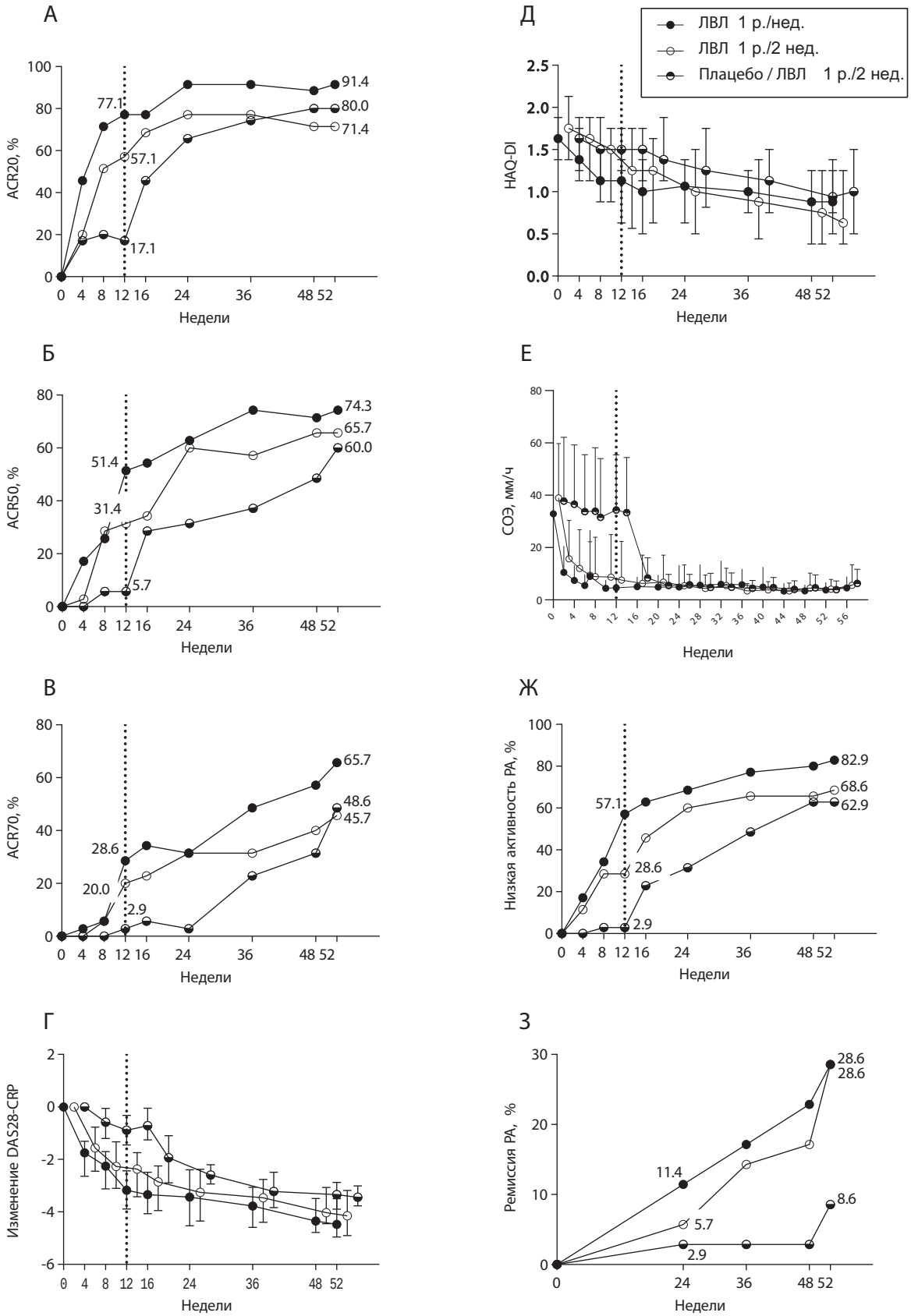

Рис. 3. *Показатели эффективности: частота ответа ACR20 (А), ACR50 (Б) и ACR70 (В); абсолютное изменение DAS28-СРБ от исходного уровня (Г); динамика HAQ-DI (Д); СОЭ (Е); частота достижения низкой активности заболевания по DAS28<3,2 (Ж); частота ремиссии ACR/EULAR 2010 (З)*

Таблица 2. *Рентгенологические показатели структурного повреждения суставов*

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед. (*n*=33)	ЛВЛ 1 р./2 нед. (*n*=26)	Плацебо/ ЛВЛ 1 р./2 нед. (*n*=30)
Изменение оценки mTSS (среднее значение±СО)	0,0±0,00	0,5±1,86	1,3±5,24
Пациенты без признаков рентгенологического прогрессирования, *n* (%)	33 (100)	23 (88,5)	28 (93,3)
Увеличение стадии рентгенологического повреждения по Штейнброкеру, *n* (%)	0	0	1 (3,33)

Примечание: *ЛВЛ – левилимаб; 1 р./нед.– 1 раз в неделю; 1 р./2 нед.– 1 раз в 2 недели; СО – стандартное отклонение; mTSS – модифицированный общий счет Шарпа*

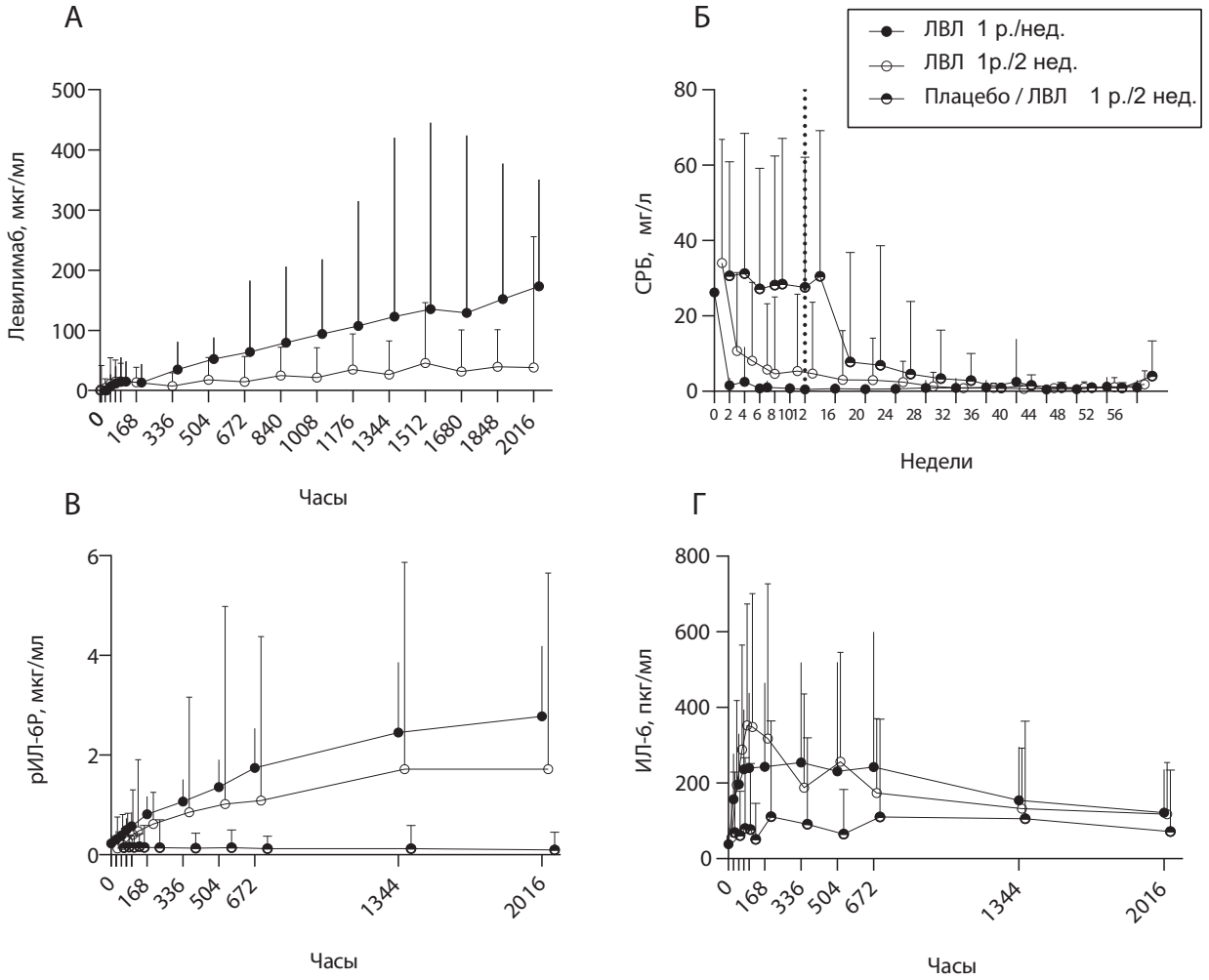

Рис. 4. *Показатели фармакокинетики и фармакодинамики ЛВЛ: концентрации ЛВЛ (А), С-реактивного белка (СРБ) (Б), растворимого рецептора ИЛ-6, (рИЛ-6Р) (В) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (Г)*

В качестве маркеров фармакодинамики (ФД) использовали сывороточные концентрации СРБ, рИЛ-6Р и ИЛ-6. Для всех анализируемых маркеров наблюдались статистически значимые ($p<0,05$) различия между группами ЛВЛ и плацебо (рис. 4). Выраженное снижение концентрации СРБ в сыворотке наблюдалось для обоих режимов ЛВЛ (рис. 4 Б), однако время достижения минимальной концентрации СРБ было меньше в группе 1 р./нед., чем в группе 1 р./2 нед. (672 [96; 2016] и 1344 [204; 2016] ч соответственно; $p=0,09$). Повышение концентраций рИЛ-6Р и ИЛ-6 в сыворотке наблюдалось только в группах ЛВЛ (рис. 4 В, Г), при этом различия в максимальной концентрации рИЛ-6Р (ETmax) между режимами дозирования 1 р./нед. и 1 р./2 нед. достигли статистической значимости: 3,2 [1,9; 4,1] и 1,8 [1,5; 3,0] мкг/мл соответственно ($p=0,01$).

Оценка безопасности

На протяжении ослепленного периода исследования отмечена хорошая переносимость ЛВЛ, профиль его безопасности был оценен как благоприятный. Как минимум одно НЯ зарегистрировано у 74,3% (26/35) пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед., у 65,7% (23/35) – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., и у 40,0% (14/35) – в группе плацебо [15].

В таблице 3 обобщены результаты оценки безопасности в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. в течение 56-недельного периода исследования, а также в группе

плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. в течение 44 недель применения ЛВЛ. Наиболее частыми НЯ являлись лабораторные отклонения (преимущественно 1–2-й степени тяжести), такие как нейтропения, повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гиперхолестеринемия и повышение уровня триглицеридов.

Изменение лабораторных показателей. Через 2 недели от начала терапии ЛВЛ наблюдалось повышение средней концентрации гемоглобина на 5,9 и 3,8 г/л в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. К 12-й неделе прирост средней концентрации гемоглобина по сравнению с исходными значениями увеличился и составил 10,1 г/л (8,0%) и 8,7 г/л (7,4%) в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. В группе плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. значения этого показателя снижались в среднем на 2,2 г/л (1,7%) (рис. 5А).

Абсолютное число нейтрофилов (АЧН). В группах ЛВЛ наблюдалось уменьшение АЧН (рис. 5Б, табл. 3), в большинстве случаев клинически незначимое. Случаев досрочного прекращения участия в исследовании в связи с уменьшением АЧН не было.

Ферменты печени. На фоне терапии ЛВЛ наблюдалось нарастание уровня АЛТ с последующей стабилизацией (рис. 4В, табл. 3). Динамика уровня АСТ имела аналогичную тенденцию.

Липиды. Как и при терапии другими ингибиторами ИЛ-6Р, применение ЛВЛ сопровождалось повышением концентрации общего холестерина и триглицеридов (рис. 4Г, табл. 3). В большинстве случаев отклонения соответствовали 1-й степени (⩽7,75 ммоль/л).

Туберкулез. У 15 пациентов наблюдались положительные результаты теста IGRA с антигеном *M. tuberculosis*: у 14 пациентов – на 24-й неделе, у 1 – на 56-й неделе (табл. 3). 3 из них (1 – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., 2 – в группе плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) досрочно прекратили участие в исследовании из-за высокого риска реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). На 24-й неделе 4 пациента (1 – в группе ЛВЛ 1 р./нед., 1 – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., 2 – в группе плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) получили профилактическое лечение изониазидом без прекращения участия в исследовании. В 7 случаях ЛТИ была исключена фтизиатром после проведения рентгенографии грудной клетки, и пациенты продолжили терапию исследуемым препаратом. У пациента с положительным результатом теста IGRA на 56-й неделе при рентгенографии грудной клетки и клинической оценке признаков активного туберкулеза обнаружено не было.

Инфекции. Инфекции выявлены у 7 (20,0%) и 4 (11,4%) пациентов в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно (табл. 3).

Таблица 3. *Общие данные по безопасности применения ЛВЛ на протяжении 56 недель исследования, n (%)*

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед., недели 0–56 (*n*=35)	ЛВЛ 1 р./2 нед., недели 0–56 (*n*=35)	Плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед., недели 0–56 (*n*=35)
НЯ/СНЯ	34 (97,1)	29 (82,9)	25 (71,4)
СНЯ	4 (11,4)	2 (5,7)	1 (2,9)
СНР	1 (2,9)	0	0
Тяжелые НЯ (3–5-й степени)	16 (45,7)	12 (34,3)	6 (17,1)
Лабораторные и инструментальные данные (всего)	26 (74,3)	27 (77,1)	21 (60,0)
Нейтропения (всего)	9 (25,7)	12 (34,3)	11 (31,4)
3-й степени	4 (11,4)	5 (14,3)	2 (5,7)
4-й степени	0	0	2 (5,7)
Повышение уровня АЛТ (всего)	7 (20,0)	8 (22,9)	5 (14,3)
3-й степени	2 (5,7)	3 (8,6)	2 (5,7)
Повышение уровня АСТ (всего)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
3-й степени	0	1 (2,9)	1 (2,9)
Гиперхолестеринемия (всего)	13 (37,1)	11 (31,4)	4 (11,4)
3-й степени	1 (2,9)	2 (5,7)	0
Гипертриглицеридемия (всего)	7 (20,0)	5 (14,3)	5 (14,3)
3-й степени	4 (11,4)	2 (5,7)	0
Положительный тест высвобождения гамма-интерферона	4 (11,4)	5 (14,3)	5 (14,3)
Положительная туберкулиновая проба	0	1 (2,9)	0
Инфекции и инвазии (всего)	7 (20,0)	4 (11,4)	8 (22,9)
Пневмония (всего)	2 (5,7)	0	0
3-й степени	1 (2,9)	0	0
Абсцесс IV пальца стопы (2-й степени)	0	0	1 (2,9)
Бартолинит (2-й степени)	1 (2,9)	0	0
Генитальный герпес (2-й степени)	0	0	1 (2,9)
Латентный туберкулез (2-й степени)	0	1 (2,9)	0
Досрочное прекращение лечения по причинам, связанным с безопасностью	0	4 (11,4)	2 (5,7)
Смерть	0	2 (5,7)	0
Местные реакции	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)

Примечание: *НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; СНР – серьезная нежелательная реакция; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза*

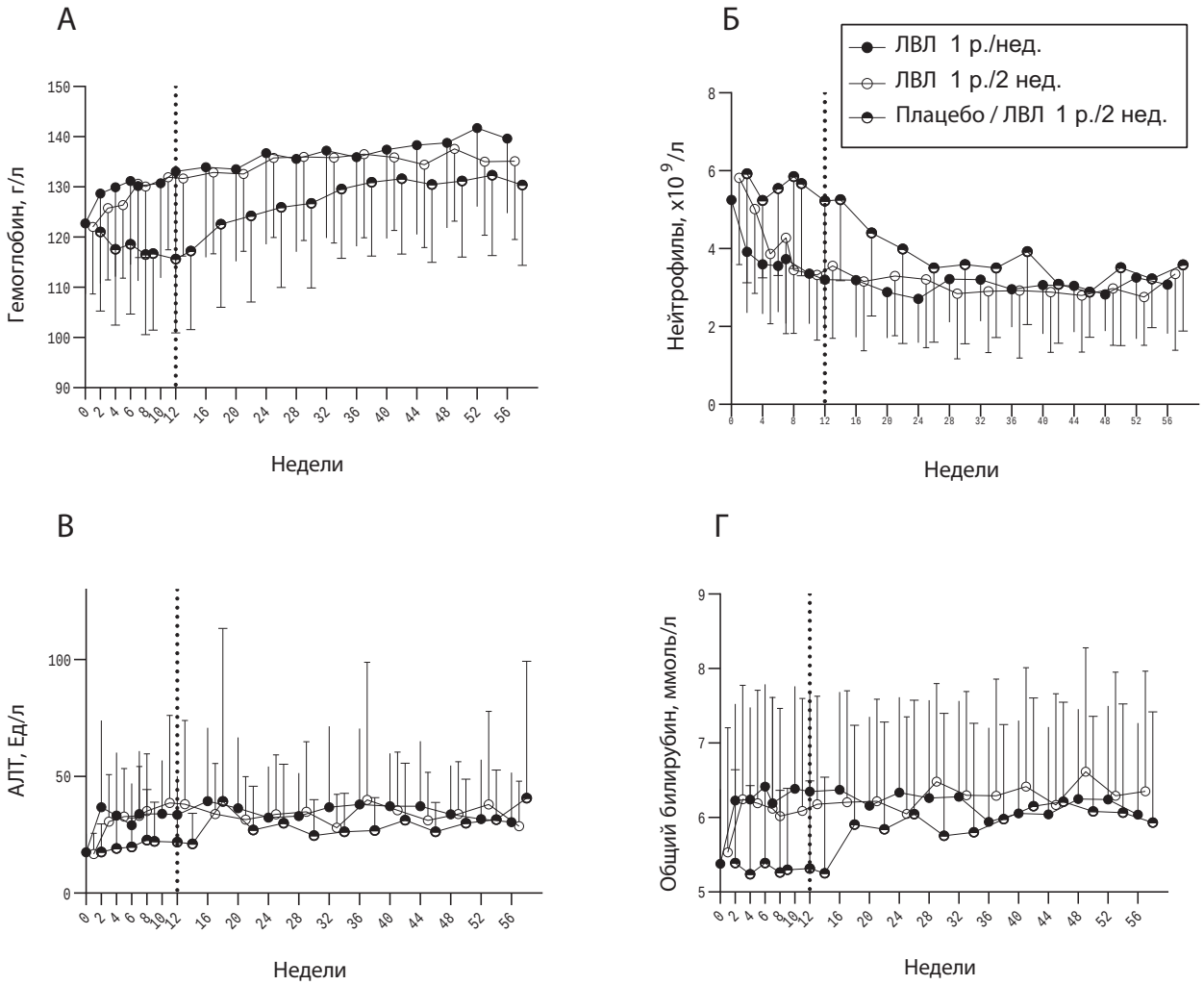

Рис. 5. *Динамика лабораторных показателей: концентрация гемоглобина (А); абсолютное число нейтрофилов (Б); концентрация АЛТ (В); концентрация общего холестерина (Г)*

Случаи смерти. В группе ЛВЛ 1 р./2 нед. зафиксированы 2 летальных исхода, обусловленных острой сердечной недостаточностью у 55-летней женщины и острой ишемией миокарда у 57-летнего мужчины. Ни один из этих случаев не был расценен исследователями как связанный с исследуемым лечением.

Местные реакции клинически проявлялись гиперемией, инфильтрацией, зудом или их сочетанием. В группе ЛВЛ 1 р./нед. сообщалось о двух эпизодах местных реакций, один из которых привел к досрочному выбыванию пациента из исследования. В группах ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. зарегистрировано по 1 эпизоду.

Досрочное прекращение участия в исследовании, связанное с безопасностью

6 пациентов досрочно прекратили участие в исследовании по причине НЯ. В группе ЛВЛ 1 р./2 нед. зафиксированы 4 (11,43%) случая, 2 из которых были обусловлены НЯ 5-й степени, 1 – рецидивирующей местной реакцией, 1 – подозрением на реактивацию ЛТИ. В группе плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. в связи с подозрением на реактивацию ЛТИ из исследования выбыли 2 (5,71%) пациента. В группе ЛВЛ 1 р./нед. случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью, не было (табл. 3).

Иммуногенность

Антитела против ЛВЛ у пациентов, принимавших участие в исследовании, не были выявлены ни в одной из временных точек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование AURORA представляло собой 56-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II, направленное на оценку эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики ЛВЛ, оригинального моноклонального антитела к ИЛ-6Р, у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ.

Анализ эффективности показал, что подкожное введение ЛВЛ в фиксированной дозе 162 мг 1 р./нед. или 1 р./2 нед. демонстрирует превосходство данного препарата над плацебо. На неделе 12 ответ ACR20 был достигнут у 77,1 и 57,1% пациентов, получавших ЛВЛ 1 р./нед. и 1 р./2 нед. соответственно, что значимо превышает ответ в группе плацебо (17,1%). Исследование не имело достаточной мощности для сравнения режимов дозирования 1 р./нед. и 1 р./2 нед., однако анализ эффективности показал, что терапевтический ответ был численно лучше

у пациентов, получавших ЛВЛ еженедельно (рис. 3). Так, на неделе 8 превосходство над плацебо по ответу ACR20 наблюдалось только в группе ЛВЛ 1 р./нед. Число пациентов, достигших ответа ACR50/70, ремиссии и низкой активности заболевания, было выше в группе более частого режима введения на протяжении всего исследования, однако достижение статистической значимости было определено не по всем показателям и временны́м точкам из-за ограниченного числа участников исследования. Частота достижения ремиссии РА (по EULAR 2011) была сопоставима на 52-й неделе терапии в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед., но, несмотря на отсутствие статистической значимости различий, в группе ЛВЛ 1 р./нед. наблюдались численно более высокие значения этого показателя на неделях 24, 36 и 48, что подтверждает более быстрый клинический ответ при еженедельном введении. На основании полученных результатов было сделано заключение о большем терапевтическом потенциале еженедельного режима дозирования ЛВЛ для достижения целей терапии – низкой активности и ремиссии РА.

При исследовании ФК были выявлены более высокие концентрации ЛВЛ у пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед., сопровождавшиеся более высоким уровнем рИЛ-6Р и ранним снижением концентрации СРБ. У 68,6% пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед. и 54,3% пациентов в группе ЛВЛ 1 р./2 нед. уровень СРБ снижался до неопределяемых значений.

Для других ингибиторов ИЛ-6Р была показана эффективность, в целом не зависящая от применения ГИБП в анамнезе [13, 16]. Около 20% пациентов популяции ITT в исследовании AURORA ранее получали ГИБП, однако подгрупповой анализ эффективности в зависимости от предшествующей терапии ГИБП не проводился из-за ограниченного размера выборки и будет выполнен в рамках последующих исследований.

Значимым наблюдением стала низкая частота ответа в группе плацебо на неделе 12. Принимая во внимание более высокий ответ на плацебо в других исследованиях ингибиторов ИЛ-6Р [17, 18], дизайн исследования AURORA предусматривал дополнительные меры, направленные на исключение влияния сопутствующей терапии МТ на результаты оценки эффективности. Перед подписанием ИС пациенты должны были получать МТ как минимум в течение 3 месяцев, из них как минимум 4 недели – в стабильной дозе. Все включенные в исследование пациенты в течение 4–6 недель скрининга получали предоставленный спонсором МТ в той же дозе и лекарственной форме, что и в предыдущие 3 месяца, после чего проводилась оценка активности РА. Рандомизации в исследование подлежали только пациенты сохраняющейся активностью РА.

ЛВЛ показал ожидаемый для класса ингибиторов ИЛ-6Р профиль безопасности. Наиболее частыми НЯ были отклонения лабораторных показателей, включая нейтропению, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ) и повышение уровня липидов. Уровни печеночных трансаминаз повышались в 1,5–2 раза по сравнению с исходным значением. Случаев лекарственно-индуцированного повреждения печени (одновременного повышения уровня АЛТ или АСТ ⩾3 норм с повышением уровня общего билирубина больше 2 норм) зарегистрировано не было. Повышение концентрации общего холестерина по сравнению с исходным уровнем наблюдалось примерно у 15–20% пациентов. Следует отметить, что опубликованные данные по безопасности зарегистрированных ингибиторов ИЛ-6Р свидетельствуют об отсутствии связи между повышением концентраций липидов и риском сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

ВЫВОДЫ

Клиническая эффективность ЛВЛ, подтвержденная результатами оценки ФК и ФД, наряду с профилем безопасности, ожидаемым для семейства ингибиторов ИЛ-6Р, является основанием для дальнейшего исследования ЛВЛ в рамках фазы 3.

ЛВЛ, применяемый один раз в неделю или один раз в две недели, в комбинации с МТ у пациентов с активным резистентным к метотрексату РА продемонстрировал превосходство в эффективности над комбинацией МТ с плацебо. Еженедельный режим введения ЛВЛ показал несколько лучшие результаты, чем режим введения 1 р./2 нед., как по времени достижения, так и по величине ответа на терапию. Подтверждена нелинейная ФК ЛВЛ, типичная для ингибиторов ИЛ-6Р, при этом режим введения 1 р./нед. характеризовался более высокой экспозицией и биологической активностью. Профиль безопасности ЛВЛ был сопоставим с безопасностью других ингибиторов ИЛ-Р. Режим дозирования 1 раз в неделю был выбран для подтверждающего исследования III фазы.

Дополнительная информация

Авторы Е.А. Докукина, Ю.Н. Линькова, Н.А. Кравцова, П.С. Пухтинская, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан, А.А. Луцкий являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование выполнено при спонсорской поддержке ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.;2016:17-57. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow;2019:17-57 (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
3. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
4. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

5. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R66. doi: 10.1186/ar1933
6. Paulshus Sundlisaeter N, Olsen IC, Aga AB, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):2022-2031. doi: 10.1093/rheumatology/key202
7. Khlyabova P, Eremeeva A, Lutckii A, Dokukina E, Chernyaeva E, Ivanov R. SAT0040: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of bcd-089, novel monoclonal anti-IL6 receptor antibody: results from the first-in-human single dose escalation study in healthy volunteers. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):884-885. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2410
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
9. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727-735. doi: 10.1002/art.1780380602
10. Heegaard C, Dreyer L, Egsmose C, Madsen OR. Test-retest reliability of the disease activity score 28 CRP (DAS28-CRP), the simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI) in rheumatoid arthritis when based on patient self-assessment of tender and swollen joints. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-013-2300-9
11. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(Suppl 6):vi16-vi20. doi: 10.1093/rheumatology/kes281
12. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261-263.
13. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093
14. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1653-1661. doi: 10.1002/acr.22384
15. 15. Mazurov V, Zotkin E, Ilivanova E, Kropotina T, Plaksina T, Nesmeyanova O, et al. FRI0108 Shot-term efficacy of BCD-089, novel monoclonal anti-IL6 receptor antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 12-week results of phase 2 AURORA Study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):721.
16. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944
17. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL6R alpha in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
18. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2817-2829. doi: 10.1002/art.22033
19. Castagne B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
20. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095

Мазуров В.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0797-2051*
Зоткин Е.Г. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4579-2836*
Гайдукова И.З. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3500-7256*
Кундер Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6391-7703*
Сорока Н.Ф. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9915-2965*
Поварова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7304-6769*
Плаксина Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6927-1752*
Несмеянова О.Б. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5599-8248*
Иливанова Е.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9312-3768*
Еремеева А.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1267-0074*
Докукина Е.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6759-673X*
Линькова Ю.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5463-1022*
Кравцова Н.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6250-5774*
Пухтинская П.П. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9790-8207*
Зинкина-Орихан А.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8499-2232*
Луцкий А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2884-1568*